



( 217524

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

#2



Weyer et al  
Filed 12/17/80  
AMS 266620

## Bescheinigung

Die Hoechst Aktiengesellschaft in 6000 Frankfurt  
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Sulfonylharnstoffe, Verfahren zu ihrer  
Herstellung, pharmazeutische Präparate auf  
Basis dieser Verbindungen und ihre Verwendung"

am 19. Dezember 1979 beim Deutschen Patentamt einge-  
reicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue  
Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser  
Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die  
Symbole C07D 227-08 und A61K 31-64 der Internationalen  
Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. September 1980  
Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Huber

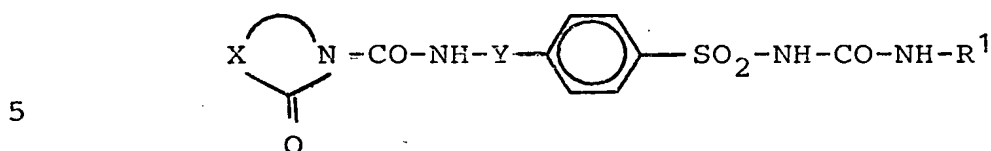
Aktenzeichen:  
P 29 51 135.1

"Ribbon Cut by Certification Branch"

Sulfonylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Präparate auf Basis dieser Verbindungen und ihre Verwendung

---

Die Erfindung betrifft Sulfonylharnstoffe der Formel



die als Substanz oder in Form ihrer physiologisch ver-  
träglichen Salze blutzuckersenkende Eigenschaften be-  
sitzen und sich durch starke Senkung  
des Blutzuckerspiegels auszeichnen und daher als Arznei-  
mittel verwendet werden können.

In der Formel bedeuten:

- 15 X Alkylen oder Alkenylen mit 2-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert  
mit bis zu 3 Alkylgruppen mit je 1 bis 4 C-Atomen  
oder einem Phenylrest, Cycloalkylen oder Cycloalkylen-  
alkyl mit bis zu 3 C-Atomen im Alkylteil und jeweils  
5 - 7 Ring C-Atomen, gegebenenfalls substituiert mit  
20 bis zu 3 Methylgruppen oder ungesättigt,
- Y Alkylen mit 2 - 3 C-Atomen,  
R<sup>1</sup> Alkyl von 3 bis 8 C-Atomen,  
Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcycloalkyl,  
Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl  
25 mit jeweils 4 - 9 C-Atomen, Methylcyclopentylmethyl  
Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Methoxycyclohexyl,  
Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptylmethyl,  
Bicycloheptenylmethyl, Bicyclooctyl, Nortricyclyl,  
Adamantyl oder Benzyl.

30

In der allgemeinen Formel bedeutet X vorzugsweise Tri-  
methylen, Tetramethylen, Pentamethylen, und Y vorzugs-  
weise  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ , wobei die  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe

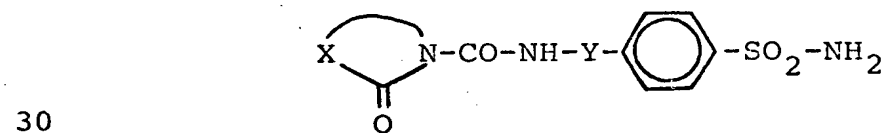
5 besonders bevorzugt ist.  $\text{R}^1$  ist vorzugsweise Methylcyclo-  
pentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-, 4-  
Äthyl-, 4-Isopropyl-cyclohexyl.

10 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung  
dieser Sulfonylharnstoffe, pharmazeutische Präparate,  
die diese enthalten oder aus ihnen bestehen sowie die  
Verwendung zur Behandlung des Diabetes.

15 Die Verfahren zur Herstellung sind dadurch gekennzeichnet,  
daß man  
a) mit der Gruppe

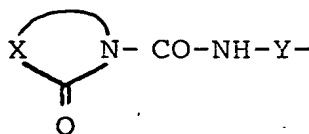


in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate,  
-carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harn-  
stoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem  
25 Amin  $\text{R}^1-\text{NH}_2$  oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfo-  
amide der Formel



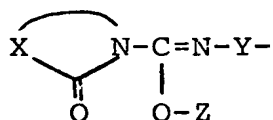
oder deren Salze mit  $\text{R}^1$ -substituierten Isocyanaten,  
Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carb-  
aminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

35 b) mit der Gruppe



substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder -halogenamidsäureamidine oder mit der Gruppe

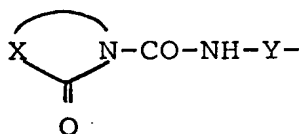
5



10

worin Z Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, substituierte Benzolsulfonylharnstoffe spaltet,

c) in



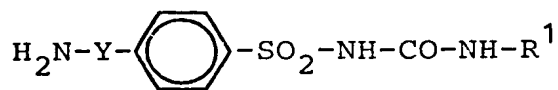
15

substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

20

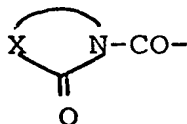
d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder -sulfenyl-harnstoffe oxydiert,

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



25

gegebenenfalls stufenweise den Rest



30

einführt,

35

f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit  $\text{R}^1$ -substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit  $\text{N}-\text{R}^1-\text{N}'$ -hydroxy-harnstoff umgesetzt und die Reaktionsprodukte

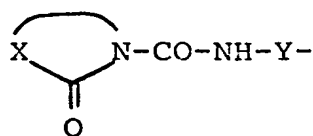
gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

Die erwähnten Benzolsulfonyl-carbaminsäureester bzw.  
5 -thiolcarbaminsäureester können in der Alkoholkomponente einen Alkylrest oder einen Arylrest oder auch einen heterocyclischen Rest aufweisen. Da dieser Rest bei der Reaktion abgespalten wird, hat seine chemische Konstitution keinen Einfluß auf den Charakter des Endproduktes  
10 und kann deshalb in weiten Grenzen variiert werden. Das gleiche gilt für die N-R<sup>1</sup>-substituierten Carbaminsäureester bzw. die entsprechenden Thiolcarbaminsäureester.

Als Carbaminsäurehalogenide eignen sich in erster Linie  
15 die Chloride.

Die als Ausgangsstoffe des Verfahrens infrage kommenden Benzolsulfonylharnstoffe können an der der Sulfonylgruppe abgewandten Seiten des Harnstoffmoleküls unsubstituiert  
20 oder ein- oder insbesondere zweifach substituiert sein. Da diese Substituenten bei der Reaktion mit Aminen abgespalten werden, kann ihr Charakter in weiten Grenzen variiert werden. Neben alkyl-, aryl-, acyl- oder heterocyclisch substituierten Benzolsulfonylharnstoffen kann  
25 man auch Benzolsulfonylcarbamoylimidazole und ähnliche Verbindungen oder Bisbenzolsulfonylharnstoffe, die an einem der Stickstoffatome noch einen weiteren Substituenten z.B. Methyl, tragen können, verwenden. Man kann beispielsweise derartige Bis-(benzolsulfonyl)-harnstoffe  
30 oder auch N-Benzolsulfonyl-N'-acylharnstoffe mit R<sup>1</sup>-substituierten Aminen behandeln und die erhaltenen Salze auf erhöhte Temperaturen, insbesondere solche oberhalb 100°C, erhitzen.

35 Weiterhin ist es möglich, von R<sup>1</sup>-substituierten Harnstoffen auszugehen oder von solchen R<sup>1</sup>-substituierten Harnstoffen, die am freien Stickstoffatom noch ein- oder insbesondere zweifach substituiert sind und diese mit



- in 4-Stellung substituierten Benzolsulfonamiden umzusetzen.
- 5 Als solche Ausgangsstoffe kommen beispielsweise infrage N-Cyclohexyl-harnstoff, die entsprechenden N'-Acetyl, N'-Nitro, N'-Cyclohexyl, N',N'-Diphenyl- (wobei die beiden Phenylreste auch substituiert sowie direkt oder auch über ein Brückenglied wie -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- oder -S- miteinander verbunden sein können), N'-Methyl-N'-phenyl-, N,N-Dicyclohexylharnstoffe sowie Cyclohexyl-carbamoyl-imidazole, -pyrazole oder -triazole sowie solche der genannten Verbindungen, die anstelle des Cyclohexyls einen anderen im Bereich der Definition für R<sup>1</sup> liegenden
- 10 Substituenten tragen.
- 15

Die Spaltung der als Ausgangsstoffe in Verfahren b) genannten Benzolsulfonylparabansäuren, -isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther oder -halogenameisensäureamidine

20 sowie der genannten Benzolsulfonylharnstoffe erfolgt zweckmäßig durch alkalische Hydrolyse. Isoharnstoffäther können auch in einem sauren Medium mit gutem Erfolg gespalten werden.

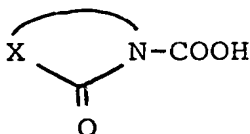
- 25 Der Ersatz des Schwefelatoms in der Thioharnstoffgruppierung von entsprechend substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen durch ein Sauerstoffatom kann in bekannter Weise zum Beispiel mit Hilfe von Oxyden oder Salzen von Schwermetallen oder auch durch Anwendung von
- 30 Oxydationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid, Natriumperoxid, salpetriger Säure oder Permanganaten ausgeführt werden. Die Thioharnstoffe können auch entschwefelt werden durch Behandlung mit Phosgen oder Phosphorpentachlorid. Als Zwischenstufe erhaltene Chlorameisensäureamidine bzw.
- 35 Carbodiimide können durch geeignete Maßnahmen wie Verseifen oder Anlagerung von Wasser in die Benzolsulfonylharnstoffe überführt werden.

Die Oxydation von Benzolsulfinyl- bzw. Benzolsulfonyl-  
harnstoffen erfolgt nach an sich bekannter Methode, vor-  
zugsweise mit Oxydationsmitteln wie Permanganat oder  
Wasserstoffperoxid.

5

Die Acylierung der Sulfonylharnstoffe gemäß Verfahren e)  
kann mit reaktiven Derivaten der Säure

10



wie beispielsweise Halogeniden, erfolgen.

15

Als Sulfonyl- bzw. Sulfinylhalogenide gemäß Verfahren f)  
eignen sich insbesondere die Chloride. Als saures Konden-  
sationsmittel kann man beispielsweise Thionylchlorid oder  
Polyphosphorsäure einsetzen.

20

Die Herstellung der physiologisch verträglichen Salze er-  
folgt nach an sich bekannten Methoden. Zur Salzbildung  
sind insbesondere geeignet Alkali- und Erdalkalihydroxyde,  
-carbonate oder -bicarbonate sowie physiologisch verträg-  
liche organische Basen.

25

Die Ausführungsformen des Verfahrens gemäß der Erfindung  
können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen  
weitgehend varriert und den jeweiligen Verhältnissen ange-  
paßt werden. Beispielsweise können die Umsetzungen in Ab-  
wesenheit oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, bei Raum-  
temperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt  
werden.

30

Je nach dem Charakter der Ausgangsstoffe kann das eine oder  
andere der beschriebenen Verfahren in einzelnen Fällen  
einen gewünschten individuellen Benzolsulfonylharnstoff  
nur in geringen Ausbeuten liefern oder zu dessen Synthese  
nicht geeignet sein. In solchen verhältnismäßig selten auf-  
tretenden Fällen macht es dem Fachmann keine Schwierig-

35

keiten, das gewünschte Produkt auf einem anderen der beschriebenen Verfahrenswege zu synthetisieren.

Die erhaltenen Verbindungen können durch Umfällen und/oder  
5 Umkristallisieren gereinigt werden. Die Reinigung kann auch erfolgen, indem man die Substanz aus einem kristallinen (Alkali)-Salz in einem geeigneten Lösungsmittel in Freiheit setzt.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere blutzuckersenkende, aus. Sie eignen sich daher als Arzneimittel, insbesondere als Antidiabetika.

15 Die blutzuckersenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Benzolsulfonylharnstoffe kann dadurch festgestellt werden, daß man sie als freie Verbindungen oder in Form der Natriumsalze an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzuckerwert nach der bekannten Methode von

20 Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyzer über eine längere Zeitdauer ermittelt.

Die routinemäßige Bestimmung der blutzuckersenkenden Wirkung kann mit Dosierungen von z.B. 10,2 oder 0,4 mg Wirk-  
25 substanz pro kg Versuchstier nach bekannten Methoden erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Acylureidoalkylbenzolsulfonylharnstoffe zeichnen sich durch eine starke blutzuckersenkende  
30 Wirkung aus. Außerdem sind die Verbindungen gut verträglich.

Die Eigenschaften der Verbindungen erlauben es, in der Therapie des Diabetes mellitus mit so geringen Dosen  
35 auszukommen, daß das Präparat nur die verminderte Ansprechbarkeit des Pankreas auf einen erhöhten Blutzuckerspiegel wieder normalisiert.



Benzolsulfonylharnstoffe mit Ureidoalkylrest sind schon mehrfach beschrieben worden (DE-PS 14 43 911, DE-AS 16 70 700, DE-PS 16 18 389, DE-PS 22 38 870). Es war nicht zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sich  
5 durch die oben erwähnten günstigen Eigenschaften auszeichnen.

Die beschriebenen Sulfonylharnstoffe sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten zur  
10 Behandlung des Diabetes mellitus dienen. Sie können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate  
15 oder -bicarbonate herangezogen werden. Die Präparate können neben dem Sulfonylharnstoff bzw. dessen Salz auch noch andere Wirkstoffe enthalten.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Sulfonylharnstoffen oder deren  
20 Salzen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchzucker oder Magnesiumstearat enthalten. Dabei kann es zweckmäßig sein, den oder die Wirkstoffe in gemahlener oder fein gefällter Form oder als Gemisch dieser Formen einzusetzen. Ein Präparat, das die erfindungsgemäßen Benzolsulfonylharnstoffe als Wirkstoff enthält,  
25 z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, ist zweckmäßig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Benzolsulfonylharnstoffs und dem  
30 gewünschten Effekt angepaßt ist. Zweckmäßig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 0,5 bis 50 mg, vorzugsweise 1 bis 20 mg, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu ver-  
35 vielfachen sind.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Sulfonylharnstoffe verwendet werden können. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

Beispiel 1:

N-(4-(2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

47 g 2-Oxo-pyrrolidin-1-(N-2-phenyl-äthyl)-carboxamid  
(Schmp. 88 - 90°, hergestellt aus Pyrrolidon und 2-Phenyl-  
äthyl-isocyanat) werden unter Kühlung und Rühren in 95 g  
5 1 Std. auf 50°, gießt nach Abkühlen auf Eis, trennt das  
Sulfochlorid ab und behandelt es mit konz. Ammoniak.

Das Sulfonamid wird abgesaugt und aus Butylacetat-Methyl-  
glykol umkristallisiert. Schmp. 178 - 180°

5 g 4-(2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-  
10 sulfonamid werden in 100 ml Aceton mit 0,65 g NaOH und  
Wasser in Lösung gebracht. Dazu tropft man unter Rühren  
und Eiskühlung 2,3 g Cyclohexylisocyanat und rührt 2 Std.  
bei Raumtemperatur nach. Anschließend destilliert man  
das Aceton größtenteils unter vermindertem Druck ab,  
15 säuert die wäßrige Lösung an und fällen das Produkt aus  
verdünntem Ammoniak um. Der erhaltene N-(4-(2-(2-Oxo-  
pyrrolidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-  
cyclohexyl-harnstoff wird aus verd. Äthanol umkristalli-  
siert und schmilzt bei 189 - 190°.

20

In analoger Weise erhält man den

N-(4-(2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-harnstoff

25 vom Schmp. 179 - 181° (aus verd. Äthanol)

Beispiel 2:

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

- 5 50,4 g Piperidon-(2) und  
73 g  $\beta$ -Phenyläthylisocyanat  
werden 2 Std. auf 150°C im Ölbad erhitzt. Die klare  
Schmelze wird abgekühlt, mit Petroläther behandelt,  
das Kristallisat abgesaugt und das so erhaltene 2-Oxo-  
10 piperidin-1-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid aus Diisopropyl-  
äther umkristallisiert, Schmp. 66 - 67°.  
49,2 g 2-Oxo-piperidin-1-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid  
werden bei 30° portionsweise in 140 g Chlorsulfonsäure  
eingetragen und 1 Std. bei 40° gerührt.  
15 Die klare zähe Lösung wird auf Eis getropft, das Sulfon-  
säurechlorid abgesaugt (Schmp. 134 - 136°), in 750 ml  
conc. Ammoniak eingetragen und 30 Minuten auf dem  
Dampfbad erhitzt.  
Das 4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-  
20 sulfonamid wird abgesaugt, aus Isopropanol umkristalli-  
siert, Schmp. 173 - 174°.  
3,3 g Sulfonamid, 80 ml Aceton und 2,8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden  
6 Std. unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt.  
Anschließend tropft man 1,3 g Cyclohexylisocyanat zu  
25 und rührt 6 Std. bei Siedetemperatur nach.  
Nach Stehen über Nacht saugt man ab und behandelt das  
erhaltene Kristallisat mit verd. Salzsäure und saugt  
wieder ab.  
Der in guter Ausbeute erhaltene  
30 N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-  
sulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff wird aus sehr verd.  
wässr. Ammoniak/verd. Salzsäure umgefällt und aus  
wässr. Methanol umkristallisiert, Schmp. 197 - 199°.

In analoger Weise erhält man den

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-harnstoff  
vom Schmp. 180 - 182° (aus wässr. Äthanol)

5

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-butyl-harnstoff  
Schmp. 156 - 158° (aus Aceton/Wasser)

10

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclopentyl-harnstoff  
Schmp. 167 - 169° (aus wässr. Methanol)

15

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-isobutyl-harnstoff  
Schmp. 179 - 181° (aus Aceton/Wasser)

20

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzol-sulfonyl)-N'-cyclooctyl-harnstoff  
Schmp. 170 - 172° (aus Aceton/Wasser)

Beispiel 3:

N-(4-⟨2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzol-sulfonyl)-N'-3,4-dimethyl-cyclohexyl-harnstoff

5

2,3 g N-(4-⟨2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonyl)-carbaminsäure-methylester

(Schmp. 167 - 169°, dargestellt aus dem entsprechenden Sulfonamid mit Chlorameisensäuremethylester und Aceton

10 in Gegenwart von Kaliumcarbonat)

50 ml Dioxan und

0,8 g 3,4-Dimethyl-cyclohexylamin

werden 1 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert,

15 der Rückstand aus sehr verd. Ammoniak/verd. Salzsäure umgefällt und der in guter Ausbeute erhaltene N-(4-⟨2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonyl)-N'-3,4-dimethyl-cyclohexyl-harnstoff aus Aceton/Wasser umkristallisiert, Schmp. 139 - 141°.

20

In analoger Weise erhält man den

N-(4-⟨2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonyl)-N'-cyclopentyl-methyl-harnstoff

Schmp. 172 - 174° (aus Aceton/Wasser)

25

N-(4-⟨2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonyl)-N'-nortricyclyl-harnstoff

Schmp. 179 - 181° (aus Aceton/Wasser)

30 N-(4-⟨2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonyl)-N'-2,5-endomethylen-cyclohex-3-enyl-methyl-harnstoff

Schmp. 184 - 186° (aus Aceton/Wasser)

35

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-hexyl-harnstoff

Schmp. 142 - 144° (aus Aceton/Wasser)

5 N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentyl-harnstoff

Schmp. 166 - 168° (aus Aceton/Wasser)

10 N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohex-3-enyl-methyl-harnstoff (x 1/2 H<sub>2</sub>O)

Schmp. 136 - 138° (aus Aceton/Wasser)

N-(4-(2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-4-isopropyl-cyclohexyl-harnstoff

15 Schmp. 158 - 160° (aus Aceton/Wasser)

Beispiel 4:

N-(4-⟨2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

---

5

28,2 g Caprolactam und

37 g 2-Phenyl-äthylisocyanat

werden 2 Std. auf 150° im Ölbad erhitzt, das Reaktionsgut auf Wasser gegossen, das 2-Oxo-hexamethylenimin-1-

10 (N-2-phenyläthyl)-carboxamid abgesaugt, getrocknet und aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 65 - 67°

43 g 2-Oxo-hexamethylenimin-1-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid werden bei ca. 30° portionsweise in 80 ml Chlorsulfonsäure eingetragen. Man rührt 1 Std. bei 50° nach,

15 kühlt ab und tropft das Reaktionsgemisch auf Eiswasser.

Das schmierig ausgefallene Sulfonsäurechlorid wird mit 300 ml konz. Ammoniak versetzt und 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt.

Das erhaltene Sulfonamid wird abgesaugt und getrocknet.

20 Schmp. 176 - 178° (aus verdünntem Methanol)

3,4 g 4-⟨2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-äthyl⟩-benzolsulfonamid, 150 ml Aceton und 2,8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden 6 Std. unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Anschließend tropft man 1,3 g Cyclohexylisocyanat zu

25 und rührt 6 Std. bei Siedetemperatur nach.

Das K-Salz des Harnstoffs wird abgesaugt, in Wasser gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert. Der in guter Ausbeute erhaltene Sulfonylharnstoff wird abgesaugt, aus sehr verd. wässr.

30 Ammoniak/verd. Salzsäure umgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 179 - 181°.



In analoger Weise erhält man den

N-(4-(2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-äthyl)-  
benzolsulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-harnstoff

5 vom Schmp. 181 - 182° (aus Aceton/Wasser)

N-(4-(2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-äthyl)-  
benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff

vom Schmp. 117 - 119° (aus Äthanol)

Beispiel 5:

N-(4-<2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-äthyl>-  
benzolsulfonyl)-N'-cyclopentyl-harnstoff

- 4 g N-(4-<2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-  
äthyl>-benzolsulfonyl)-carbaminsäure-methylester  
(Schmp. 146 - 148°, dargestellt aus dem Sulfonamid  
mit Chlorameisensäure-methylester und Kaliumcarbonat  
5 in Aceton bei Siedetemperatur)  
100 ml Dioxan und 0,9 g Cyclopentylamin werden 1 Std.  
unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel  
wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand aus sehr  
verd. wässr. Ammoniak/verd. Salzsäure umgefällt.
- 10 Der in guter Ausbeute erhaltene N-(4-<2-(2-Oxo-hexa-  
methylenimin-1-carboxamido)-äthyl>-benzolsulfonyl)-  
N'-cyclopentyl-harnstoff wird abgesaugt und aus  
Aceton/Wasser umkristallisiert. Schmp. 148 - 150°
- 15 In analoger Weise erhält man den

N-(4-<2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-äthyl>-  
benzolsulfonyl)-N'-hexyl-harnstoff  
Schmp. 142 - 144° (aus Aceton/Wasser)

Beispiel 6:

N-(4-(2-(4,4-Dimethyl-2-oxo-azetidin-1-carboxamido)-  
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

---

- 5 10 g 4,4-Dimethyl-azetidinon-(2) werden in 100 ml Methanol gelöst, 5,4 g Na-methylat zugesetzt und die Lösung eingengt. Der ölige Rückstand wird in 100 ml Tetrahydrofuran tropfenweise mit 13,2 g Chlorameisensäure-phenylester versetzt und das
- 10 Gemisch 2 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Im Vakuum wird das Lösungsmittel abdest., der Rückstand mit Wasser und Methylenchlorid versetzt, die organische Phase abgetrennt, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Zu dem so erhaltenen 4,4-Dimethyl-2-
- 15 oxo-azetidin-1-carbonsäurephenylester setzt man 16 g 4-β-Amino-äthyl-benzolsulfonamid zu und erhitzt 2 Std. auf 140° im Ölbad. Das Reaktionsgemisch wird aus sehr verd. Natronlauge/verd. HCl umgefällt und aus wässr. Aceton umkristallisiert. Schmp. 237 - 239°.
- 20 Das so erhaltene 4-(2-(4,4-Dimethyl-2-oxo-azetidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid wird mit 100 ml Aceton und 2,8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 6 Std. unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt.
- 25 Anschließend tropft man 1,3 g Cyclohexylisocyanat zu und rührt 6 Std. bei Siedetemperatur nach. Das Kaliumsalz des Harnstoffs wird abgesaugt, in Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit verd. HCl angesäuert. Das gefällte Produkt wird abgesaugt, aus sehr verd. wässr. Ammoniak/verd. Salzsäure um-
- 30 gefällt und aus Methanol umkristallisiert. Der so erhaltene N-(4-(2-(4,4-Dimethyl-2-oxo-azetidin-1-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff hat einen Schmp. 195 - 197°.

Beispiel 7:

N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-  
harnstoff

- 1,9 g 4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 140 - 142°C, hergestellt aus 1-Oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-(N-2-phenyläthyl)-carboxamid
- 5 <Schmp. 47°C, erhalten durch Reaktion von 1-Oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin und Phenyläthylisocyanat> mit Chlorsulfonsäure und Umsetzung des erhaltenen Sulfochlorids mit Ammoniak) werden in 80 ml Aceton nach Zusatz von 1,4 g gemahlener Pottasche
- 10 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach kurzem Abkühlen tropft man eine Lösung von 0,7 g Cyclohexylisocyanat in wenig Aceton zu und rührt weitere 4 Stunden unter Rückfluß nach. Die Suspension wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser in Lösung gebracht und die Lösung
- 15 mit 2 N Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und nach Umfällen aus verdünnter Ammoniak-Lösung mit 2 N Salzsäure aus Äthanol umkristallisiert. Der so erhaltene N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-
- 20 N'-cyclohexylharnstoff schmilzt bei 176 - 177°C.

In analoger Weise erhält man den

- N-(4-(2-(1-Oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-2-carboxamido)-äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-
- 25 cyclohexyl)-harnstoff
- vom Schmp. 180 - 182°C (aus Äthanol)

Beispiel 8:

N-(4-(2-(1-Oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido)-  
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff

- 2,74 g 4-(2-(1-Oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido)-  
äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 145 - 147°C, herge-  
stellt aus 1-Oxo-hexahydro-isoindolin-2-yl-(N-2-phenyl-  
äthyl)-carboxamid (Schmp. 65 - 68°C, erhalten durch  
5 Reaktion von 1-Oxo-hexahydro-isoindolin und Phenyl-  
äthylisocyanat) mit Chlorsulfonsäure und Umsetzung  
des erhaltenen Sulfochlorids mit Ammoniak) werden in  
50 ml Aceton und 25 ml Dioxan nach Zusatz von 2,1 g  
gemahlener Pottasche 3 Stunden unter Rückfluß gerührt.  
10 Nach kurzem Abkühlen tropft man eine Lösung von 1,1 g  
Cyclohexylisocyanat in wenig Aceton zu und hält weitere  
4 Stunden im Rückfluß. Die erkaltete Suspension wird  
im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst  
und die Lösung mit 2 N Salzsäure angesäuert. Der  
15 Niederschlag wird nach dem Absaugen aus verdünnter  
Ammoniak-Lösung mit 2 N Salzsäure umgefällt und aus  
Äthanol umkristallisiert. Der so hergestellte  
N-(4-(2-(1-Oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido)-  
äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-cyclohexyl-harnstoff  
20 schmilzt bei 139 - 140°C

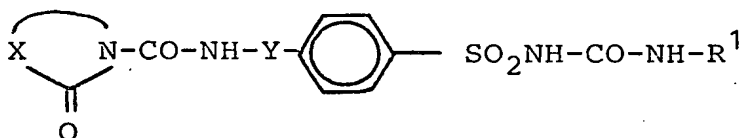
In analoger Weise erhält man den

- N-(4-(2-(1-Oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido)-  
25 äthyl)-benzolsulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harn-  
stoff  
vom Schmp. 153 - 155°C (aus Äthanol)

Patentansprüche:

1. Sulfonylharnstoffe der Formel

5



in welcher bedeuten

10

X Alkylen oder Alkenylen mit 2-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert mit bis zu 3 Alkylgruppen mit je 1 bis 4 C-Atomen oder einem Phenylrest, Cycloalkylen oder Cycloalkylenalkyl mit bis zu 3 C-Atomen im Alkylteil und jeweils 5 - 7 Ring C-Atomen, gegebenenfalls substituiert mit bis zu 3 Methylgruppen oder ungesättigt

15

Y Alkylen mit 2 - 3 C-Atomen

R<sup>1</sup> Alkyl von 3 bis 8 C-Atomen, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Dialkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 4 - 9 C-Atomen, Methylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Methoxycyclohexyl, Bicycloheptyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicyclooctyl, Nortricyclyl, Adamantyl oder Benzyl, und deren physiologisch verträgliche Salze.

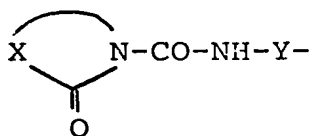
20

25

2. Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

30

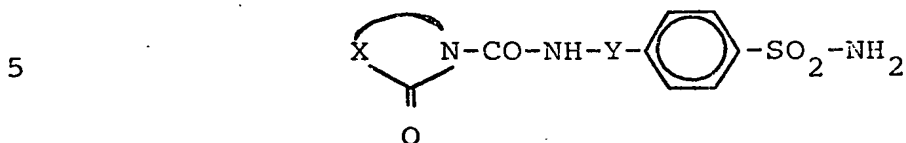
a) mit der Gruppe



35

in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate, -carbaminsäureester, -thiocarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semi-

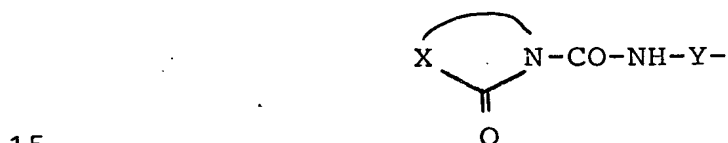
carbazone mit einem Amin  $R^1-NH_2$  oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel



oder deren Salze mit  $R^1$ -substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt,

10

b) mit der Gruppe



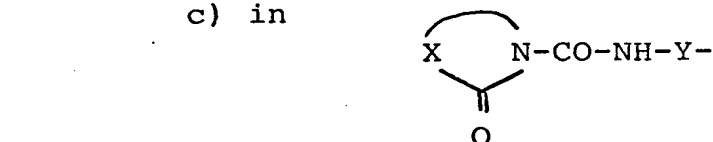
substituierte Benzolsulfonyl-isoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther, -parabansäuren oder -halogenameisensäureamidine oder mit der Gruppe



worin Z Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, substituierte Benzolsulfonylharnstoffe spaltet,

25

c) in

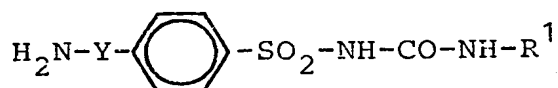


substituierten Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom durch Sauerstoff ersetzt,

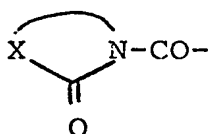
d) entsprechende Benzolsulfinyl- oder sulfenylharnstoffe oxydiert,

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel

35



gegebenenfalls stufenweise den Rest



5

eingführt,

10

- f) entsprechend substituierte Benzolsulfonylhalogenide mit R<sup>1</sup>-substituierten Harnstoffen oder deren Alkalisalzen umgesetzt oder entsprechend substituierte Benzolsulfinsäure-halogenide oder, in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, auch entsprechend substituierte Sulfinsäuren oder deren Alkalisalze, mit N-R<sup>1</sup>-N'-hydroxy-harnstoff umgesetzt und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

15

20

3. Arzneimittel auf Basis eines Sulfonylharnstoffs gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze.

4. Verwendung eines Sulfonylharnstoffs gemäß Anspruch 1 oder eines seiner Salze bei der Bekämpfung von Diabetes.

25

5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Sulfonylharnstoff der im Anspruch 1 angegebenen Formel oder eines seiner Salze in eine geeignete Applikationsform bringt.